

Aus der Universitätsklinik Zürich – Direktor: Prof. Dr. A. Prader
Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. D. H. Shmerling

**Der Einfluss vorangegangenen Stillens
und der Frühdiagnose auf den
Krankheitsverlauf bei
Kuhmilchprotein-Intoleranz**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen
Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von
DANIEL REIN
von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. A. Prader
Zürich 1979

Schwabe & Co. AG · Verlag
Basel 1979



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitätsklinik Zürich – Direktor: Prof. Dr. A. Prader

Arbeit unter Leitung von Prof. Dr. D. H. Shmerling

**Der Einfluss vorangegangenen Stillens
und der Frühdiagnose auf den
Krankheitsverlauf bei
Kuhmilchprotein-Intoleranz**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen
Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

DANIEL REIN

von Zürich

Genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. A. Prader
Zürich 1979

Schwabe & Co. AG · Verlag
Basel 1979

Meinen lieben Eltern gewidmet



Sonderdruck aus den «Helvetica Paediatrica Acta»
Vol. 34, 1979, Fasc. 1, S. 29-40

Inhalt

1. Einleitung, Ziele der Studie
2. Patienten und Methoden
3. Resultate
4. Zusammenhänge
 - 4.1. Krankheitsdauer und Kuhmilch-Belastungsversuche
 - 4.2. Dauer und Schweregrad der KMPI im Vergleich zur Stillperiode
 - 4.3. Dauer und Schweregrad der KMPI im Vergleich zur Erkrankungsdauer vor dem Behandlungsbeginn
 - 4.4. Krankheitsdauer, Hospitalisationsdauer und parenterale Ernährung bei Patienten mit schwerer Dystrophie oder Toxikose
 - 4.5. Dauer und Schweregrad der KMPI bei Patienten mit Colitis haemorrhagica
5. Diskussion

CURRICULUM VITAE

Im Jahre 1952 wurde ich in Zürich geboren. Von 1965 bis 1971 besuchte ich das Gymnasium Freudenberg in Zürich, welches ich mit der Matura vom Typ B beendete. Anschliessend studierte ich während eines Jahres Talmud und jüdische Philosophie an der Jeschiwah «Merkas Harav Kook» in Jerusalem. 1972 begann ich an der medizinischen Fakultät der Universität Zürich das Medizinstudium, welches ich im Jahre 1978 daselbst mit dem Staatsexamen erfolgreich abschloss.

Herrn *Professor David H. Shmerling* möchte ich von Herzen danken für die Überlassung der gesamten Unterlagen und für seine wertvollen Ratschläge, womit er mich bei der Verfassung dieser Arbeit stets in freundlichster Weise unterstützt hat.

Zusammenfassung

Von 21 Patienten, welche in den Jahren 1963–1977 am Kinderspital Zürich wegen einer Kuhmilchprotein-Intoleranz (KMPI) behandelt worden waren, wurde eine retrospektive Studie erstellt. Kuhmilchbelastungsversuche, die frühestens 3 Wochen nach Behandlungsbeginn ausgeführt wurden, bewirkten keine Verlängerung der apparenten Krankheitsdauer. Kinder, welche mindestens 10 Tage lang gestillt worden waren, und Kinder, welche rasch (d.h. innert 2 Wochen nach dem Auftreten der ersten Symptome) einer kuhmilchfreien Diät zugeführt werden konnten, hatten weniger lang und weniger schwer an der KMPI zu leiden. Erleidet ein Patient zufolge der KMPI eine schwere Dystrophie oder eine Toxikose, hatte dies keinen Einfluss auf die Dauer der Intoleranz. Patienten mit blutigen Stühlen zeigten einen leichteren Krankheitsverlauf, doch blieb die Krankheitsdauer unbeeinflusst.

Résumé

Une étude rétrospective de 21 cas d'intolérance aux protéines de lait de vache (IPLV), traités pendant les années 1963–1977 à la clinique pédiatrique universitaire de Zurich est présentée. Des tests de provocation avec du lait de vache, 3 semaines ou plus tard après le commencement d'un régime sans lait, n'ont pas prolongé la durée apparente de l'intolérance. Les enfants allaités au sein pendant 10 jours au minimum, et les enfants chez lesquels le traitement avec un régime sans lait a été introduit dans les 2 semaines dès l'apparition des premiers symptômes, présentaient une évolution clinique moins longue et moins sévère de l'IPLV. Une dystrophie grave ou une toxicose n'avait pas d'influence sur la durée de l'intolérance. Une colite hémorragique était associée avec une maladie moins grave, mais tout aussi longue.

Summary

The clinical course of 21 children with cow's milk protein intolerance (CMPI) who were treated at the Children's Hospital of Zurich during the years of 1963–1977 was analysed in retrospect. Oral cow's milk challenges undertaken 3 weeks after the beginning of the treatment or later did not lengthen the apparent duration of the disease. Children who had initially been breast fed during at least 10 days, and those who were treated within 2 weeks after the appearance of the first symptoms with a cow's milk-free diet presented a milder and shorter course of CMPI. Severely undernourished or dehydrated patients did not differ from others in the course or duration of the disease, and patients with bloody stools showed a less serious but not shorter course of the CMPI.

Die Kuhmilchprotein-Intoleranz (KMPI) ist eine in der Regel bei jungen Säuglingen vorkommende, vorübergehende Unverträglichkeit auf Kuhmilchproteine, die mit Erbrechen, Durchfall, blutigen Stühlen, Gewichtsverlust, häufig auch Dehydratation und Schock, Eosinophilie und Hautausschlag einhergeht. Gewöhnlich ist die Intoleranz im Alter von 2 Jahren überwunden.

Die KMPI wird erst seit ca. zwei Jahrzehnten als systemische Einheit aufgefasst. Die von GOLDMAN et al. [5] 1963 aufgestellten diagnostischen Kriterien fordern mehrere Kuhmilchbelastungstests. Die Belastungsversuche sind für das Kind jedoch nicht unerheblich: Sie bedeuten zumeist massives Erbrechen, Durchfall und nicht selten Schockzustand. Wir haben uns deshalb zum Ziel gesetzt, anhand einer retrospektiven Studie die Auswirkung der Kuhmilchbelastungsversuche auf die Krankheitsdauer zu untersuchen. Des weiteren sollen vier Parameter (Stillperiode, Erkrankungsdauer bis zum Behandlungsbeginn, schwere Dystrophie und Toxikose, blutige Stühle) daraufhin geprüft werden, ob sie Dauer oder Schweregrad der KMPI beeinflussen.

Patienten und Methoden

Es wurden die Krankengeschichten von 30 Patienten untersucht, die in den Jahren 1963–1977 im Kinderspital Zürich wegen einer KMPI behandelt worden waren. Bei allen Patienten war die Diagnose oder die Verdachtsdiagnose einer KMPI gestellt. Die diagnostischen Kriterien für diese retrospektive Studie wurden strikte gewählt und gehandhabt, so dass schliesslich 21 Patienten berücksichtigt werden konnten; 9 Patienten erfüllten die Kriterien nicht und wurden ausgeschieden. Bei Abschluss der Studie war die Intoleranz bei allen Patienten beendet.

Folgende diagnostische Kriterien wurden angewendet:

A-Kriterien: Typische Anamnese und Verlauf

1. Unter kuhmilchhaltiger Nahrung traten mindestens 2 der folgenden Symptome auf: Durchfall, Erbrechen, blutige Stühle, ungenügende Gewichtszunahme, Hautausschlag.
2. Deutliche Besserung der Symptome unter versuchsweisem Kuhmilchentzug.
3. Prompte Wiederkehr der Symptome bei Nahrungsaufbauversuch(en) mit Kuhmilch.
4. Volle Genesung durch genau eingehaltene kuhmilchfreie Diät.

B-Kriterium: Positive(r) Kuhmilchbelastungsversuch(e)

Diese mussten unter ärztlicher Leitung ausgeführt werden und durften frühestens 3 Wochen nach der letzten Kuhmilchgabe (ab 2. Versuch auch nach 2 Wochen) stattfinden. Der Versuch ist als positiv zu werten, wenn Durchfälle, Erbrechen oder Schock auftreten (Fieber, Stuhl-pH-Abfall, Hautausschlag und Eosinophilie gelten nicht als ausreichend).

Sind alle A-Kriterien und das B-Kriterium erfüllt, was bei 15 der 21 Patienten der Fall war, gilt die Diagnose als bewiesen. *Sind alle A-Kriterien erfüllt, nicht aber das B-Kriterium*, was bei 6 Patienten der Fall war, gilt die Diagnose als sehr wahrscheinlich.

Kuhmilchbelastungen wurden bei allen Patienten mit ungekochter, pasteurisierter Kuhmilch durchgeführt. Die Kinder erhielten am ersten Belastungstag 5 ml und, bei negativem Ausgang dieser Belastung, in den nächsten Tagen steigende Mengen Kuhmilch bis zur vollständigen Umstellung.

Die zeitliche Anordnung der Kuhmilchbelastungen wurde bei den verschiedenen Patienten nicht nach einem starren Plan, sondern individuell nach dem jeweiligen klinischen Zustand und Verlauf angesetzt. Auch spielten zuweilen äussere Umstände eine Rolle, z. B. Auslandsaufenthalt der Patienten oder überängstliche Haltung gegenüber der Belastung und möglicher nachteiliger Folgen. Dies wirkte sich besonders auf die letzte Belastung aus, welche definitionsgemäss auch die erste Belastung mit negativem Ergebnis (d. h. keine Reaktion) war. Dadurch konnte das «Ende» der Krankheit und somit auch die «Krankheitsdauer» approximativ angegeben werden. Diese «apparente» Krankheitsdauer ist deshalb in allen Fällen länger als die tatsächliche Krankheitsdauer.

Statistik: Bei der KMPI haben *äussere* Faktoren einen beträchtlichen Einfluss auf den Krankheitsverlauf und insbesondere auf die Krankheitsdauer. Mehrmals kam es vor, dass Kuhmilch-expositionsversuche umständehalber nur in relativ langen Zeitabständen ausgeführt wurden, etwa aus Furcht vor einem schweren Rückfall oder weil eine Hospitalisation notwendig gewesen wäre. Die früher vertretene, inzwischen widerlegte Ansicht [2, 11, 15, 16], die pathologisch veränderte Jejunumschleimhaut bei Biopsien stehe in direkter Beziehung zum Aktivitätsgrad der Krankheit, führte bei zwei Patienten wahrscheinlich zu einer unnötigen Verlängerung der kuhmilchfreien Diät (Pat. 16 und 20). Um deshalb den Einfluss von Extremwerten in der Statistik zu vermeiden, und angesichts der kleinen Patientenzahl, wählten wir als statistisches Mass den *Median* mit der Angabe des Streubereichs. Alle Medianwerte wurden mit dem Symbol $\bar{x}$ gekennzeichnet. Auf weitere statistische Analysen wurde aus denselben Gründen verzichtet.

Resultate (Tab. 1)

Unter den 21 Patienten befanden sich 10 Mädchen und 11 Knaben. Bei 6 Patienten (29%) wurde von Atopien oder Allergien bei Familienangehörigen berichtet. Ein Patient (Nr. 1) hat eine Trisomie 21, ein anderer (Nr. 5) hatte eine A0-Inkompatibilität und benötigte eine Austauschtransfusion. In der Vorgeschichte der Patienten fanden sich 12mal keine Anhaltspunkte für eine Gastroenteritis, hingegen war bei 4 Patienten eine Gastroenteritis bakteriologisch belegt, bei 4 weiteren kann eine solche anamnestisch als gesichert gelten, und bei 1 Patienten wird von einer lokalen Enteritisepidemie berichtet. 10 der 21 Kinder wurden von Geburt an während $\bar{x} = 2\frac{1}{2}$ Wochen (2 Tage bis 20 Wochen) ganz gestillt, die 11 übrigen Kinder erhielten von Geburt an kuhmilchhaltige Nahrung, wobei 5 überhaupt nie Muttermilch erhalten hatten und 6 während $\bar{x} = 12$ (6–35) Tagen wenigstens teilweise gestillt worden waren.

Die *ersten Symptome* traten im Alter von $\bar{x} = 13$ Tagen auf (1 Tag bis 35

Tabelle 1. Übersicht über Patienten und klinischen Verlauf

Pat. Nr.	Stillperiode ganz teil- weise	Alter bei den ersten Symptomen	Dauer: erste Symptome bis Diät- beginn (Monate)	Toxikose/ schwere Dystrophie	Colitis haemorrhag.	Hospitalisa- tionsdauer (Monate)	Positive Belastungs- versuche	Dauer der kühlmilch- freien Diät (Monate)	Apparente Dauer der Erkrankung gesamthaft (Monate)	Alter bei Diät- ende (Monate)
13	1½ W 3 T	2 W	½	—	+	—	0	2	2½	3
14	20 W —	6 W	20	—	+	—	0	2½	22½	24
19	2 T —	2 T	4½	+	—	1½	0	3¼	7¼	7¼
18	2 W —	3 W	1½	+	—	1¾	0	4	5½	6¼
17	— 2½ W	1 W	½	—	+	1	0	4¾	5¼	5½
20	— —	2 W	2	+	—	3½	0	13	15	15½
7	2 W —	4 W	1½	—	—	3	1	4	5½	6½
4	1 W —	4 W	½	+	+	2¼	1	6	6½	7½
21	6 W —	6 W	½	—	—	1¼	1	11	11½	13
12	— 5 W	1 T	11½	—	—	1	1	15	26½	26½
11	— —	4 T	1½	—	—	2¼	1	19	20½	20½
1	3 W —	8 W	1¾	+	—	3	1	20	21¾	23¾
16	— 1 W	2 W	1½	+	+	11	1	37	38½	39
10	— —	1 W	½	—	+	1	2	24	24½	24¾
15	16 W —	35 W	2½	—	+	3½	2	30	32½	67½
9	— 2 W	3 W	1¾	—	+	4¾	2	34	35¾	36½
2	— 6 T	1½ W	1½	+	—	4½	3	25	26½	27
5	2 T —	4 T	¼	+	+	2½	3	28	28¼	28½
3	— 1½ W	1 T	2½	+	—	6	4	22	24½	24½
8	— —	1 W	2¼	+	—	8½	5	20	22¼	22½
6	— —	1 T	1	—	—	9½	5	46	47	47

T = Tage, W = Wochen

Monate, letzteres ist ein Extremfall [Pat. 15], das zweithöchste Alter war 2 Monate). Vom Tage der ersten kuhmilchhaltigen Nahrung bis zum Auftreten der ersten Symptome dauerte es $\bar{x} = 6$ Tage (sofort aufgetreten bis 5 Wochen, bei Pat. 15 sogar 31 Monate). Als erste Symptome der KMPI wurden verzeichnet: Durchfall und ungenügende Gewichtszunahme je 15mal (je 71%), blutige Stühle 7mal (33%), Erbrechen 6mal (29%) und Hautausschlag 3mal (14%). Vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Erkennen des Leidens und der Einleitung einer kuhmilchfreien Diät dauerte es $\bar{x} = 1\frac{1}{2}$ Monate (8 Tage bis 20 Monate). Die *Leitsymptome* vor der Einleitung der Diät waren: ungenügende Gewichtszunahme 17mal (81%), Durchfälle 16mal (76%), Toxikose oder schwere Dystrophie 11mal (52%), blutige Stühle 6mal (29%), Erbrechen 3mal (14%) und Hautausschlag 2mal (10%). Über *Blutbildveränderungen* können wir wegen unregelmässiger Kontrollen keine exakten Angaben machen. Die *bakteriologischen Stuhluntersuchungen* während der Hospitalisationszeit ergaben in 11 Fällen ein Wachstum pathogener Keime. 2 Patienten machten eine Sepsis durch: Pat. 5 infolge Darmperforation. Pat. 2 wegen Komplikationen der parenteralen Ernährung. 2 der 21 Patienten konnten ambulant behandelt, 19 mussten hospitalisiert werden. Die *Hospitalisationsdauer* betrug $\bar{x} = 3$ (1–11) Monate, wovon $\bar{x} = 1\frac{1}{4}$ Monate (10 Tage bis 10½ Monate) auf die Zeit nach Beginn der kuhmilchfreien Diät entfielen. Das Alter der Patienten bei der Spitalentlassung betrug $\bar{x} = 5$ Monate (1¼ bis 12¼ Monate, bei Pat. 15 38½ Monate). 13 der 19 hospitalisierten Patienten (68%) bedurften einer *parenteralen Ernährung* während $\bar{x} = 2$ Wochen (2 Tage bis 27 Wochen).

Bei den 21 Patienten wurden insgesamt 54 *Kuhmilchbelastungsversuche* ausgeführt, wovon 21 negativ und 33 positiv ausfielen. 4 positive Versuche mit gereinigten Kuhmilcheiweissfraktionen und 1 positiver Versuch mit Rindfleisch miteingerechnet (vgl. Tab. 2). Folgende *Reaktionen* traten auf: Erbrechen 21mal (64%), Durchfall 19mal (58%), Schock 4mal (12%), Fieber ($>38^{\circ}\text{C}$) 7mal (21%), Stuhl-pH-Abfall (<5.0) 8mal (24%), Hautausschlag 4mal (12%), und 1mal (Pat. 5) trat als schwerste Komplikation eine Darmperforation auf. Bei 10 Patienten wurden im Verlauf der Intoleranz insgesamt 25 *Dünndarmmukosa-Biopsien* ausgeführt: 6mal zeigte sich eine chronische Entzündung, 10mal eine leichte, 6mal eine mittelschwere und 3mal eine schwere Schleimhautläsion. Diese Resultate korrelierten *nicht* mit dem klinischen Bild zum Zeitpunkt der Biopsie [15]: 2 Patienten mit schweren und 5 Patienten mit nur leichten Mukosaveränderungen reagierten gleichermassen dramatisch auf die Kuhmilchexposition. 3 Patienten mit pathologischen Schleimhautbefunden tolerierten die Kuhmilch beim zweiten Belastungsversuch.

Die *apparente Dauer der Erkrankung*, gerechnet von den ersten Symptomen bis zum Ende der kuhmilchfreien Diät, betrug $\bar{x} = 22\frac{1}{4}$ (3–47) Monate. Die *kuhmilchfreie Diät* allein dauerte $\bar{x} = 19$ (2–46) Monate. Beim Beenden der Diät waren die Patienten $\bar{x} = 23\frac{3}{4}$ Monate alt (3–47 Monate, Pat. 15 67½ Monate).

4 Patienten zeigten *assoziierte Nahrungsmittel-Intoleranzen*: Von 16 Patienten, welche Sojamilch erhalten hatten, zeigten 2 auch eine Unverträglichkeit auf Sojaeiweisse (Pat. 2 und 14). Bei einem Patienten war anamnestisch eine Bananen-Unverträglichkeit festgehalten. Bei einer Patientin (Nr. 16) traten 2 Jahre nach Heilung der KMPI zöliakieverdächtige Symptome auf, und ein halbes Jahr später konnte eine *Zöliakie* bioptisch diagnostiziert werden.

Zusammenhänge

1. Krankheitsdauer und Kuhmilchbelastungsversuche

Tabelle 2 zeigt die zeitliche Folge der Belastungsversuche, ausgedrückt in Monaten nach Beginn der kuhmilchfreien Diät. Die jeweils letzte, kursiv gesetzte Zahl entspricht dem ersten negativen Kuhmilchexpositionsversuch und gibt somit zugleich die Dauer der durchgeführten Diät an. Vergleicht man nun die Dauer der kuhmilchfreien Diät mit der Anzahl und der zeitlichen Folge der Kuhmilchbelastungsversuche, ergibt sich ein *uneinheitliches Bild*. Diese allgemeine Feststellung und die folgenden detaillierten Vergleiche zwischen den

Tabelle 2. Zeitliche Folge der Kuhmilchbelastungsversuche (kursiv: erste negativ ausgefallene Belastung)

Patient Nr.	Kuhmilchbelastungsversuche: Monate nach Behandlungsbeginn mit kuhmilchfreier Diät					
	1.	2.	3.	4.	5.	6.
13	2					
14	2½					
19	3¾					
18	4					
17	4¾					
20	13					
7	1¼	4				
4	1¼	6				
21	1¼	11				
12	4½	15				
11	14	19				
1	1	20				
16	8¾	37				
10	4	16	24			
15	3	10	30			
9	3	10	34			
2	1	8	17	25		
5	1	8	18	28		
3	¾	1¾	9	18	22	
8	1¾	4½	5½	6½	7	20
6	1	4	5½	6	32	46

Patienten sind die Argumente für unseren retrospektiv gewonnenen Eindruck, dass positive Belastungstests *keinen* unmittelbaren Einfluss auf die apparente Dauer der Intoleranz haben:

a) Pat. 6 und 8 haben vergleichbare Krankheitsverläufe: Beide Kinder erhielten von Geburt an eine kuhmilchhaltige Nahrung und wurden nie gestillt. Das Auftreten der ersten Symptome war bei beiden frühzeitig, *Anzahl und zeitliche Anordnung der Belastungsversuche waren sehr ähnlich*, beide reagierten positiv auf Casein und β -Lactoglobulin und negativ auf α -Lactalbumin und Rinderserum-Immunglobulin, und die Hospitalisationszeit war praktisch gleich lang (vgl. Tab. 1 und 2). Dennoch war die apparente Dauer der KMPI bei Pat. 6 signifikant länger als bei Pat. 8: Nach 20 Monaten kuhmilchfreier Diät tolerierte Pat. 8 beim sechsten Belastungstest wieder Kuhmilch, während Pat. 6 selbst nach 32 Monaten kuhmilchfreier Diät noch einen positiven Kuhmilchbelastungstest aufwies (Pat. 6 ist ein uneheliches Kind, das zur Adoption freigegeben worden war, was die Spitalentlassung herausgezögert haben dürfte; Pat. 8 wies eine schwere Dystrophie und eine Toxikose auf und bedurfte parenteraler Ernährung, was Pat. 6 erspart blieb).

b) 6 Patienten (Nr. 9–12, 15 und 16, vgl. Tab. 2) wiesen einen *ersten* positiven Kuhmilchbelastungsversuch nach einer langen Periode kuhmilchfreier Ernährung auf. Diese war oft länger (oder gleich lang) als die gesamte Dauer der Diät bei anderen Patienten, in 3 Fällen (Pat. 4, 7, 21) sogar je 1 positiver Kuhmilchbelastungstest miteingeschlossen. Im speziellen trifft dies zu für (vgl. Tab. 2):

- Pat. 11 gegenüber den Pat. 7, 4, 21; 20, 17, 18, 19, 14, 13;
- Pat. 16 gegenüber den Pat. 4, 7; 17, 18, 19, 14, 13;
- Pat. 10 und 12 gegenüber den Pat. 7; 18, 19, 14, 13;
- Pat. 15 und 9 gegenüber den Pat. 14 und 13.

c) Bei ähnlichen zeitlichen Intervallen fiel bei 7 Patienten der 2. *Belastungsversuch* positiv aus, während er bei 4 anderen Patienten negativ ausfiel (vgl. Tab. 2):

- bei Pat. 8 und 6 gegenüber Pat. 7,
- bei Pat. 2 und 5 gegenüber Pat. 4,
- bei Pat. 15 und 9 gegenüber Pat. 21,
- bei Pat. 10 gegenüber Pat. 12.

Die Vermutung, positive Kuhmilchbelastungsversuche verlängerten die apparente Dauer der KMPI, konnten wir somit weder bestätigen noch beweiskräftig widerlegen. Wir haben aber den *begründeten Eindruck* gewonnen, dass die Heilung durch die Kuhmilchbelastungen *nicht* hinausgezögert wird.

2. Dauer und Schweregrad der KMPI im Vergleich zur Stillperiode

In der Studie befinden sich 8 Patienten, welche nach der Geburt $\bar{x} = 3\frac{1}{2}$ ($1\frac{1}{2}$ –20) Wochen lang, also während mindestens 10 Tagen gestillt wurden. Zwei weitere Patienten wurden während lediglich 2 Tagen gestillt und erhielten daraufhin ohne Übergangsphase nur noch kuhmilchhaltige Nahrung. 11 Patienten wurden entweder nie oder nur teilweise gestillt (s. oben und Tab. 1). Die apparente *Krankheitsdauer* war bei den 8 Patienten, welche mindestens 10 Tage lang gestillt worden waren, mit $\bar{x} = 9$ ($2\frac{1}{2}$ – $32\frac{1}{2}$) Monaten *deutlich kürzer* als bei den 13 verbleibenden Patienten mit $\bar{x} = 24\frac{1}{2}$ ($5\frac{1}{2}$ –47) Monaten. Vergleicht man die Zeit, die für die kuhmilchfreie Diät benötigt wurde, ist der Unterschied zugunsten der gestillten Kinder noch grösser: $\bar{x} = 5$ (2–30) Monate gegenüber $\bar{x} = 22$ ($3\frac{1}{4}$ –46) Monate. Um den *Schweregrad* vergleichen zu können, benutz-

Tabelle 3. Dauer und Schweregrad der KMPI im Vergleich zur Stillperiode

Still- periode	Anzahl Patienten	Dauer der Krank- heit (Monate, $\bar{x}$)	Dauer der Diät (Monate, $\bar{x}$)	Schwere Dys- trophie oder Toxikose	Parenterale Ernährung	Hospita- lisation	Dauer der Hospitalisation (Monate, $\bar{x}$)
> 10 Tage	8	9 (2½–32½)	5 (2–30)	37%	37%	75%	2½ (1¼–3½)
< 10 Tage	13	24½ (5½–47)	22 (3¼–46)	62%	77%	100%	3½ (1½–11)

ten wir 3 Parameter: 1. das Vorliegen einer schweren Dystrophie oder einer Toxikose, 2. die Hospitalisationsdauer und 3. die Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung. In allen drei Punkten zeigten die 8 Kinder, welche eine Stillperiode von mindestens 10 Tagen hatten, das *günstigere* Resultat: Sie erkrankten gesamthaft weniger schwer: 3mal (37%) trat bei ihnen eine schwere Dystrophie oder eine Toxikose auf, die Hospitalisation dauerte $\bar{x} = 2\frac{1}{2}$ ($1\frac{1}{4}$ – $3\frac{1}{2}$) Monate, wobei 2 Patienten gar nicht hospitalisiert werden mussten, und 3mal (37%) war parenterale Ernährung notwendig. Bei den 13 weniger als 10 Tage oder nicht gestillten Patienten wurde 8mal (62%) eine schwere Dystrophie oder Toxikose verzeichnet, betrug die Hospitalisationsdauer $\bar{x} = 3\frac{1}{2}$ ($1\frac{1}{2}$ –11) Monate (alle waren hospitalisiert), und 10mal (77%) war parenterale Ernährung notwendig (Tab. 3).

3. Dauer und Schweregrad der KMPI im Vergleich zur Erkrankungsdauer vor dem Behandlungsbeginn

Bei einer Gruppe von 6 Patienten wurde die Diagnose rasch gestellt, wodurch spätestens 2 Wochen nach dem Auftreten der ersten Symptome die kuhmilchfreie Diät eingeleitet werden konnte. Die KMPI dauerte apparent in dieser Gruppe $\bar{x} = 9$ ($2\frac{1}{2}$ – $28\frac{1}{4}$) Monate; 2mal (33%) trat eine schwere Dystrophie oder Toxikose auf, die Hospitalisation dauerte $\bar{x} = 1$ Monat (keine Hosp. bis $2\frac{1}{2}$ Monate), und 4mal (67%) musste parenteral ernährt werden. Bei den 15 anderen Patienten, zu deren Diagnosestellung $\bar{x} = 1\frac{3}{4}$ (1–20) Monate benötigt wurden, dauerte die KMPI apparent $\bar{x} = 22\frac{1}{2}$ ($5\frac{1}{2}$ –47) Monate; 9mal (60%) kam eine schwere Dystrophie oder Toxikose vor, der Spitalaufenthalt dauerte $\bar{x} = 3\frac{1}{2}$ Monate (keine Hosp. bis 11 Monate), und 9mal (60%) war eine parenterale Ernährung notwendig. Die Befunde sind wiederum eindeutig: Die KMPI ist *deutlich kürzer* und verläuft klinisch *leichter*, wenn frühzeitig (d. h. innert 2 Wochen) mit der kuhmilchfreien Diät begonnen werden kann.

4. Krankheitsdauer, Hospitalisationsdauer und parenterale Ernährung bei Patienten mit schwerer Dystrophie oder Toxikose

Unmittelbar vor Beginn der kuhmilchfreien Diät befanden sich 11 Patienten in einem Zustand schwerer Dystrophie oder Toxikose. Ihre apparente Krankheitsdauer war mit $\bar{x} = 22\frac{1}{4}$ ($5\frac{1}{2}$ – $38\frac{1}{2}$) Monaten aber nur unbedeutend länger als bei den 10 übrigen Patienten mit $\bar{x} = 21\frac{1}{2}$ ($2\frac{1}{2}$ –47) Monaten. Die Kinder mit schwerer Dystrophie oder Toxikose mussten während $\bar{x} = 3\frac{1}{2}$ ($1\frac{1}{2}$ –11) Monaten hospitalisiert und 10mal (91%) auf parenteralem Weg ernährt werden; die 10 Patienten ohne schwere Dystrophie oder Toxikose waren erwartungsgemäss weniger lang hospitalisiert ($\bar{x} = 1\frac{3}{4}$ [1–9½] Monate), bei 2 Patienten genügte eine ambulante Behandlung, und nur 3mal (30%) musste parenteral ernährt werden.

5. Dauer und Schweregrad der KMPI bei Patienten mit Colitis haemorrhagica

Bei 8 Patienten wurden blutige Stühle vorgefunden, was wir hier mit Colitis haemorrhagica bezeichnen. Die Intoleranz dauerte apparent bei diesen 8 Patienten mit $\bar{x} = 23\frac{1}{2}$ ($2\frac{1}{2}$ – $38\frac{1}{2}$) Monaten nur *geringfügig länger* als bei den 13 anderen Patienten mit $\bar{x} = 21\frac{3}{4}$ ($5\frac{1}{2}$ – 47) Monaten, indes erkrankten die 8 Patienten mit Colitis haemorrhagica *weniger schwer*: Sie verzeichneten 3mal (37%) eine schwere Dystrophie oder Toxikose, die Patienten ohne Colitis haemorrhagica hingegen 8mal (62%). Nur 6 der 8 Patienten mussten hospitalisiert werden, bei den 13 Patienten ohne Colitis haemorrhagica dagegen alle. Auch benötigten letztere mit $\bar{x} = 3$ (1 – $9\frac{1}{4}$) Monaten etwas längere Spitalaufenthalte als die Patienten mit Colitis haemorrhagica, nämlich $\bar{x} = 2\frac{1}{4}$ (1 – 11) Monate. Die parenterale Ernährung wurde fast gleich häufig benötigt: 5mal (63%) bei den Patienten mit und 8mal (62%) bei den Patienten ohne Colitis haemorrhagica.

Diskussion

Bisher sind nur sehr wenige Berichte über anamnestische oder klinische Charakteristika, welche Dauer und Schweregrad der KMPI zu beeinflussen vermögen, veröffentlicht worden. NUSSLÉ et al. [11] berichteten, dass sie keine Korrelation zwischen der Dauer der Intoleranz und verschiedenen klinischen oder histologischen Charakteristika der Krankheit finden konnten. Unsere Befunde bestätigen dies: Weder eine *schwere Dystrophie oder Toxikose* noch eine *Colitis haemorrhagica* fallen prognostisch für die Dauer der Krankheit ins Gewicht. Auch stellten wir fest, dass keine direkte Beziehung zwischen dem klinischen Bild der KMPI und den Befunden der Jejunum-Schleimhautbiopsie besteht [2, 15, 16].

Die Wichtigkeit der *frühzeitigen Diagnosestellung* betonten wiederholt FREIER und KLETTER [3, 4]. Unsere Resultate belegen eindeutig, dass bei baldiger Einleitung der kuhmilchfreien Diät, d. h. innert 2 Wochen nach dem Auftreten der ersten Symptome, sowohl mit einer *wesentlich kürzeren Dauer* als auch mit einem *leichteren Verlauf* gerechnet werden kann. Die frühe Elimination des Allergens (der Kuhmilchproteine) stellt somit eine Möglichkeit dar, wie die Intoleranz verkürzt werden kann. Nicht zuletzt auch deshalb ist die Feststellung wichtig und beruhigend, dass Kuhmilchbelastungsversuche, die frühestens 3 Wochen nach dem Beginn der kuhmilchfreien Diät durchgeführt wurden, *keine* Verlängerung der apparenten Krankheitsdauer bewirkten. Das *Stillen* übte einen *sehr günstigen* Einfluss auf die apparente Dauer und den Schweregrad der KMPI aus, selbst wenn die Stillperiode nur wenige Wochen dauerte. Ein Grund für diese Beobachtung könnte sein, dass bei diesen Patienten der erste Kontakt mit dem Allergen erst zu einem Zeitpunkt erfolgt, da der postnatale, physiologische sekretorische IgA-Mangel der Darmmukosa bereits teilweise oder ganz überwunden ist [14]. Ferner ist zu bedenken, dass mit der Muttermilch sekreto-

rische IgA-Antikörper [17] und zellgebundene Immunität [13] auf den Säugling übertragen werden, welche bei der Pathogenese der KMPI wesentlich sein könnten [3, 7].

Die Bedeutung der *Colitis haemorrhagica* als wichtiges (Früh-)Symptom, welches auf die Diagnose aufmerksam macht, wurde von GRYBOSKY [6] sowie von FREIER und KLETTER [4] beschrieben. In 7 von 8 Fällen unserer Studie trat die Colitis haemorrhagica als eines der ersten Symptome auf, und die Diagnose konnte auch tatsächlich rascher gestellt werden als bei den übrigen Patienten. Wohl deshalb konnten wir bei den Patienten mit Colitis haemorrhagica häufiger leichte Krankheitsverläufe beobachten, hingegen hielten sich kurze und protrahierte Heilungszeiten etwa die Waage. Das Datenmaterial unserer Studie betreffend Alter der Patienten, Symptome und Dauer der Intoleranz stimmt weitgehend mit früheren Arbeiten überein [1, 5–10]. Weil wir uns jeweils auf Hauptsymptome beschränkten, mögen einzelne Angaben über die Häufigkeit von Symptomen als zu niedrig erscheinen. Angaben über die apparente Dauer der KMPI dürften in ihrer Bedeutung und Aussagekraft teilweise stark divergieren, zumal Kuhmilchbelastungsversuche nur in unregelmässigen Zeitabständen durchgeführt wurden und nicht in regelmässiger Sequenz, die für eine prospektive Studie eigentlich einzuplanen gewesen wäre. Allerdings könnte ein solches Vorgehen an die Grenze der medizinischen Ethik stossen.

Es sei noch hervorgehoben, dass bei 9 Patienten (43%) über eine *Gastroenteritis* in der Vorgeschichte der KMPI berichtet wurde. Die Gastroenteritis ist als wichtiger pathogenetischer Faktor beschrieben worden [7]. Die erhöhte Inzidenzquote einer *Zöliakie*, welche KUITUNEN et al. [8] beschrieben und HARRISON et al. [7] als möglich erachten, können wir nicht bestätigen. Die Häufigkeit von assoziierten Nahrungsmittelintoleranzen, die DÉLÈZE und NUSSLÉ [1], REY und FRÉZAL [12] sowie NAVARRO et al. [10] angeben, entsprechen auch unseren Befunden.

Unsere *Schlussfolgerungen* lassen sich wie folgt zusammenfassen: Durch Kuhmilchbelastungsversuche ist keine Heilungsverzögerung der KMPI zu erwarten, wenn diese frühestens 3 Wochen nach der letzten Kuhmilchgabe ausgeführt werden. Die Prognose in bezug auf die Dauer und den Schweregrad der KMPI ist eindeutig besser bei Patienten, die eine Stillperiode von mindestens 10 Tagen aufweisen oder deren kuhmilchfreie Diät innerhalb 2 Wochen nach Auftreten der ersten Symptome eingeleitet werden kann. Mit einer normalen Dauer der KMPI von knapp 2 Jahren kann auch dann gerechnet werden, wenn eine schwere Dystrophie, eine Toxikose oder eine Colitis haemorrhagica auftritt. Bei Patienten mit Colitis haemorrhagica sind rasche Diagnosestellungen häufiger; möglicherweise deshalb werden bei diesen Kindern leichtere Krankheitsverläufe beobachtet.

1 Déleze G., Nusslé D.: L'intolérance aux protéines du lait de vache chez l'enfant. Revue de 30 cas. Helv. paediat. Acta 30, 135–149 (1975).

- 2 Fontaine J. L., Navarro J.: Small intestinal biopsy in cow's milk allergy in infancy. *Arch. Dis. Childh.* 50, 357-362 (1975).
- 3 Freier S., Kletter B.: Clinical and immunological aspects of milk protein intolerance. *Austr. pediat. J.* 8, 140-146 (1972).
- 4 Freier S., Kletter B.: Milk allergy in infants and young children. *Clin. Pediat. (Philadelphia)* 9, 449-454 (1970).
- 5 Goldman A. S., Anderson D. W., Sellers W. A., Saperstein S., Kniker W. T., Halpern S. R.: Milk allergy. I. Oral challenge with milk and isolated milk protein in allergic children. *Pediatrics* 32, 425-443 (1963).
- 6 Gryboski J. D.: Gastrointestinal milk allergy in infants. *Pediatrics* 40, 354-360 (1967).
- 7 Harrison M., Kilby A., Walker-Smith J. A., Wood C. B. S.: Cow's milk protein intolerance: a possible association with gastroenteritis, lactose intolerance and IgA deficiency. *Brit. med. J.* 1976/I, 1501-1504.
- 8 Kuitunen P., Visakorpi J. K., Savilathi E., Pelkonen P.: Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases (1962-71). *Arch. Dis. Childh.* 50, 351-356 (1975).
- 9 Marie F., Menibus C. H. de, Le Dosseur P., Mallet E., Tron Ph.: L'intolérance digestive du nourrisson aux protéines du lait de vache: Etude clinique de 15 cas. *Ann. Pédiat.* 24, 383-387 (1977).
- 10 Navarro J., Omanga U., Mougnot J. F., Baudon J. J., Fontaine J. L., Polonovski C., Laplane R.: L'intolérance digestive aux protéines du lait de vache chez le nourrisson. Etude clinique de 42 cas. *Arch. franç. Pédiat.* 32, 773-786 (1975).
- 11 Nusslé D., Délèze G., Mégevand A.: Traitement et évolution des intolérances aux protéines du lait de vache. XXIVe Congrès de l'association des pédiatres de langue française, Paris, Vol. 2, p. 325-337. Expansion scientifique française, Paris 1975.
- 12 Rey J., Frézal J.: L'intolérance aux protéines du lait. *Arch. franç. Pédiat.* 31, 933-938 (1974).
- 13 Schlesinger J. J., Covell H. D.: Evidence for transmission of lymphocyte responses to tuberculin by breast feeding. *Lancet* 1977/I, 529-532.
- 14 Selner J. C., Merrill D. A., Claman H. N.: Salivary immunoglobulin and albumin. Development during the newborn period. *J. Pediat.* 72, 685-689 (1968).
- 15 Shmerling D. H., Rein D.: Jejunal biopsy in cow's milk protein intolerance. *Lancet* 1978/I, 272.
- 16 Sumithran E., Iyngkaran N.: Is jejunal biopsy really necessary in cow's milk protein intolerance? *Lancet* 1977/II, 1122-1123.
- 17 Hanson L. A., Carlsson B., Ahlstedt S., Svanborg C., Kaijser B.: Immune defense factors in human milk. *Mod. Probl. Pädiat.* 15, 63-72 (1975).

